Lehninger Principles of Biochemistry

Book · January 2000

DOI: 10.1007/978-3-662-08289-8 · Source: OAI

2 authors:



Michael M Cox
University of Wisconsin–Madison



David L Nelson
University of Wisconsin–Madison

David L. Nelson and Michael M. Cox

LEHNINGER

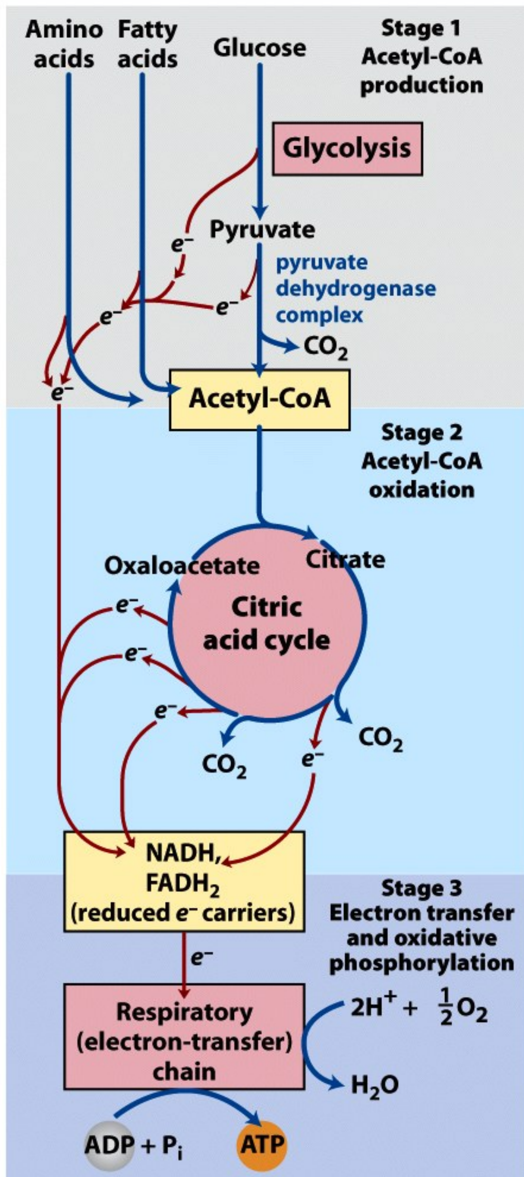
PRINCIPLES OF BIOCHEMISTRY

Fifth Edition

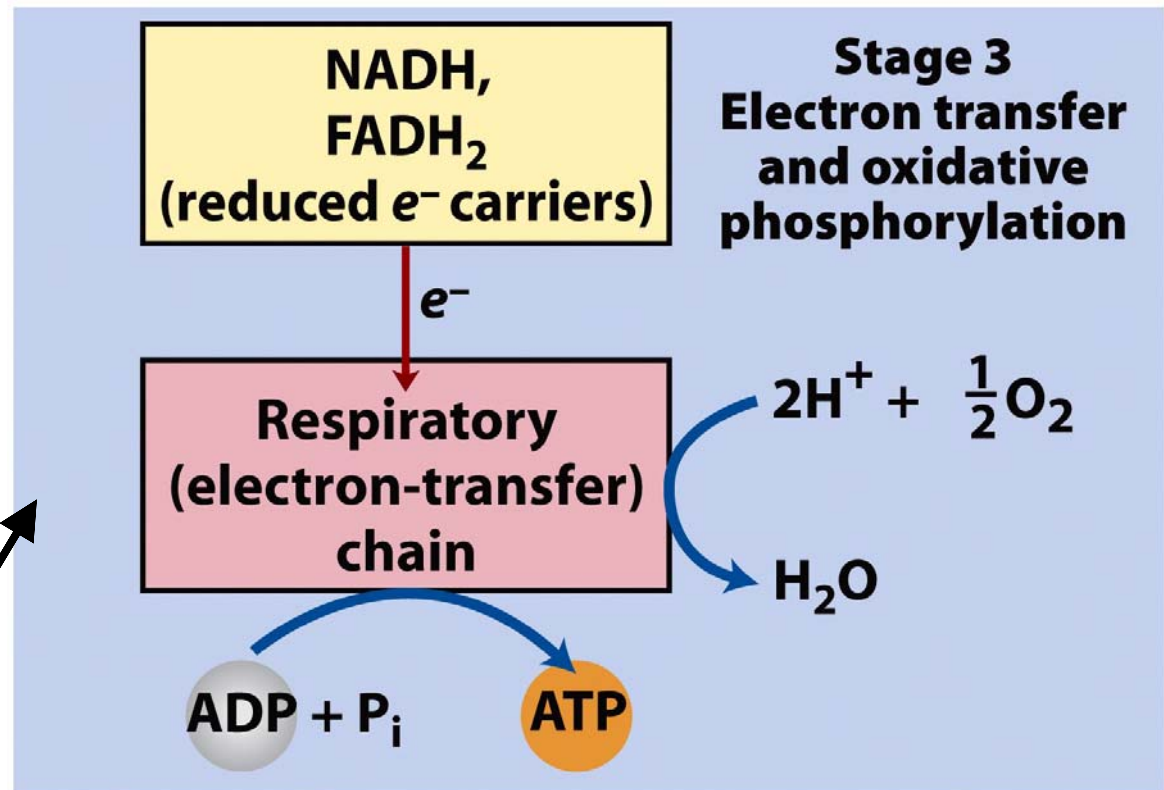
CHAPTER 19

Oxidative Phosphorylation

Cellulær respirasjon: siste trinn



Elektronoverføring og oksidativ fosforylering



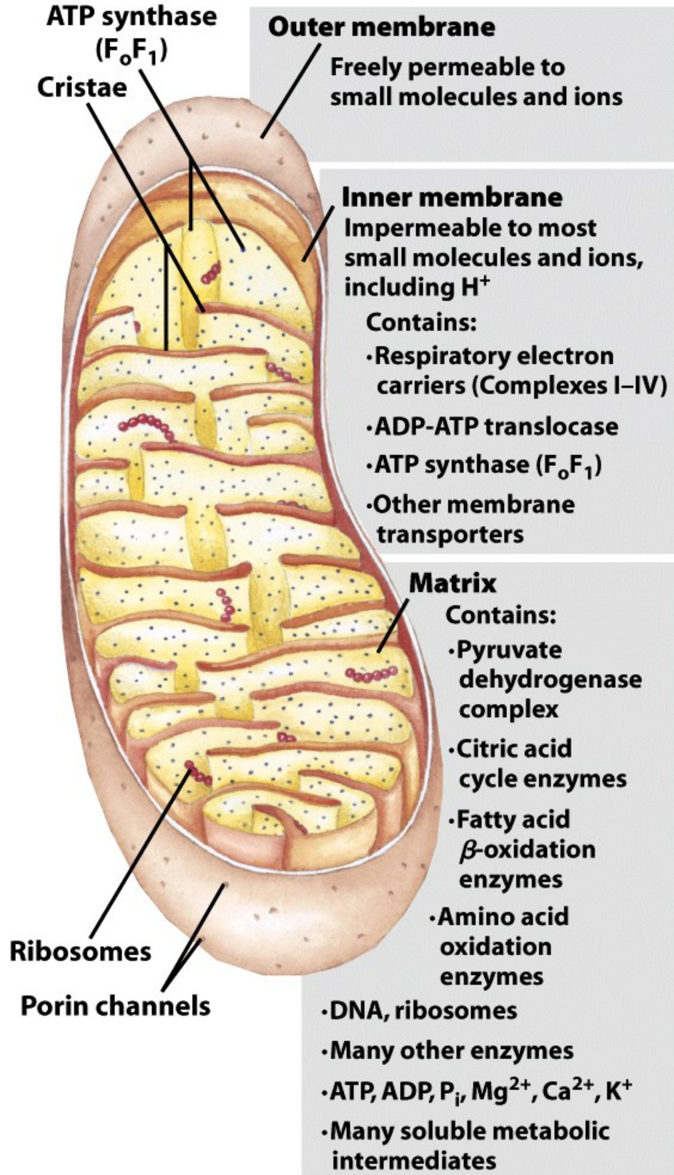
Oksidativ fosforylering

oksidasjon av
NADH og $FADH_2$ generert fra
oksidering av brenselsmolekyler

syntese av ATP fra ADP og
Pi

Oksidativ fosforylering

Mitokondrier



- **To membraner**
  - **Ytre membran:**
    - permeabel for små molekyler
  - **Indre membran:**
    - ikke permeabel for de fleste molekyler og ioner
    - rommer elektron-transport kjedens komponenter og ATP synthase
- **Matrix inneholder:**

- PDH kompleks

- CAC enzymer

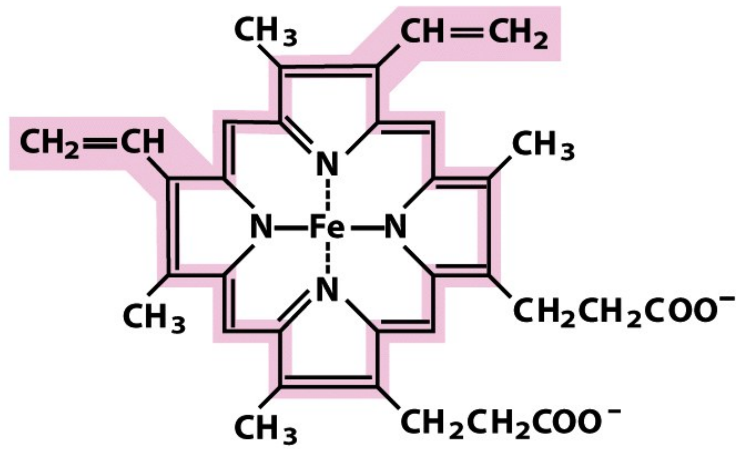
- β-oksidasjon enzymer

+++

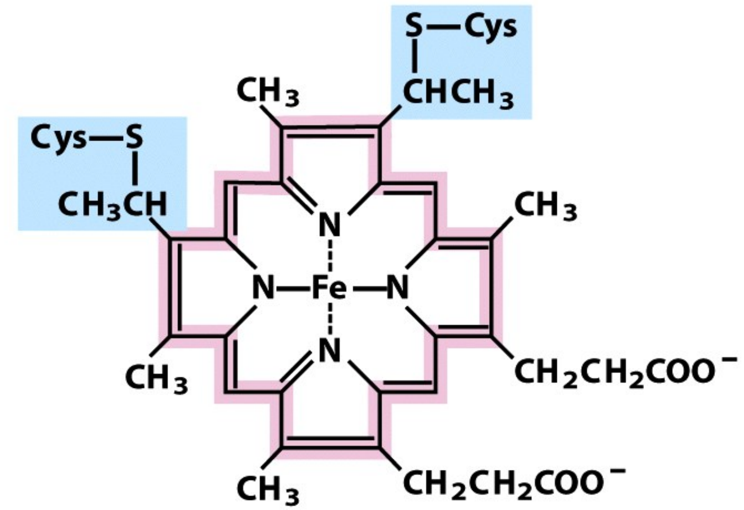
Bærere av elektroner

- NADH, NADPH, $FADH_2$ og $FMNH_2$
  - Dehydrogenaser i katabolske pathways overfører e^- til NAD^+ og $NADP^+$
  - Flavoproteiner har FAD el. FMN som prostetisk gruppe, aksepterer også e^- fra katabolske pathways
- Ubiquinone (Q)
  - Lite, fettløselig molekyl i indre mitokondrielle membran
- Cytochromer
  - Proteiner med prostetisk heme gruppe
- Jern-svovel proteiner
  - Proteiner med jern-svovel sentre

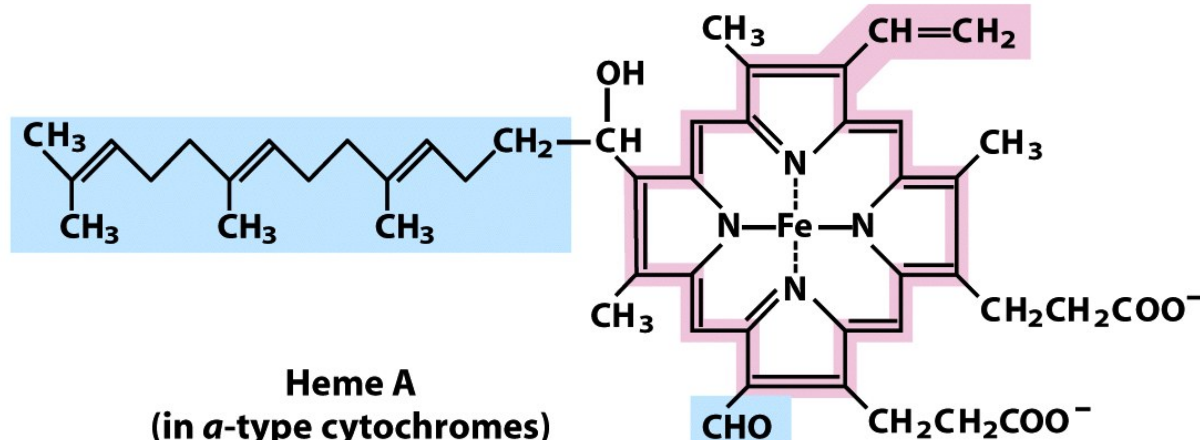
Prostetiske grupper på cytochromer



Iron protoporphyrin IX
(in *b*-type cytochromes)

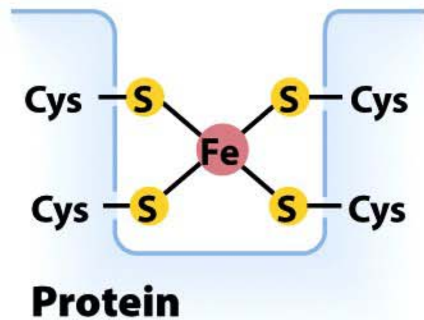


Heme C
(in *c*-type cytochromes)

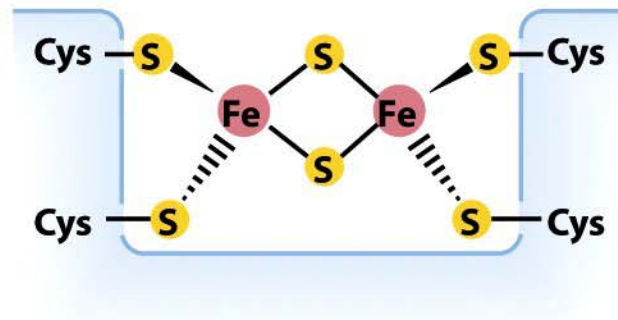


Heme A
(in *a*-type cytochromes)

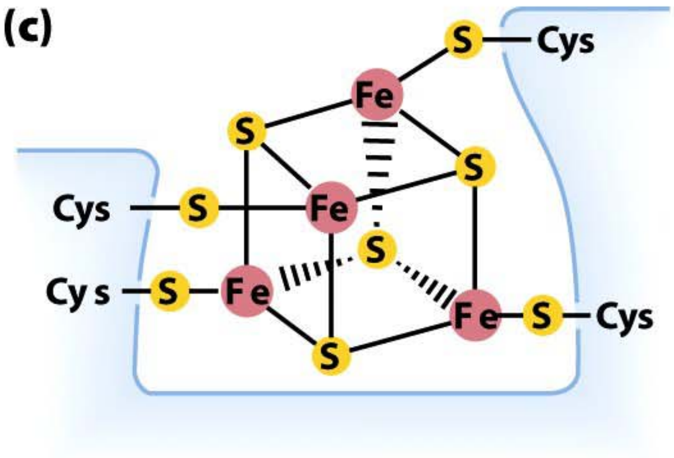
Jern-svovel sentre på jern-svovel proteiner



Fe-S senter

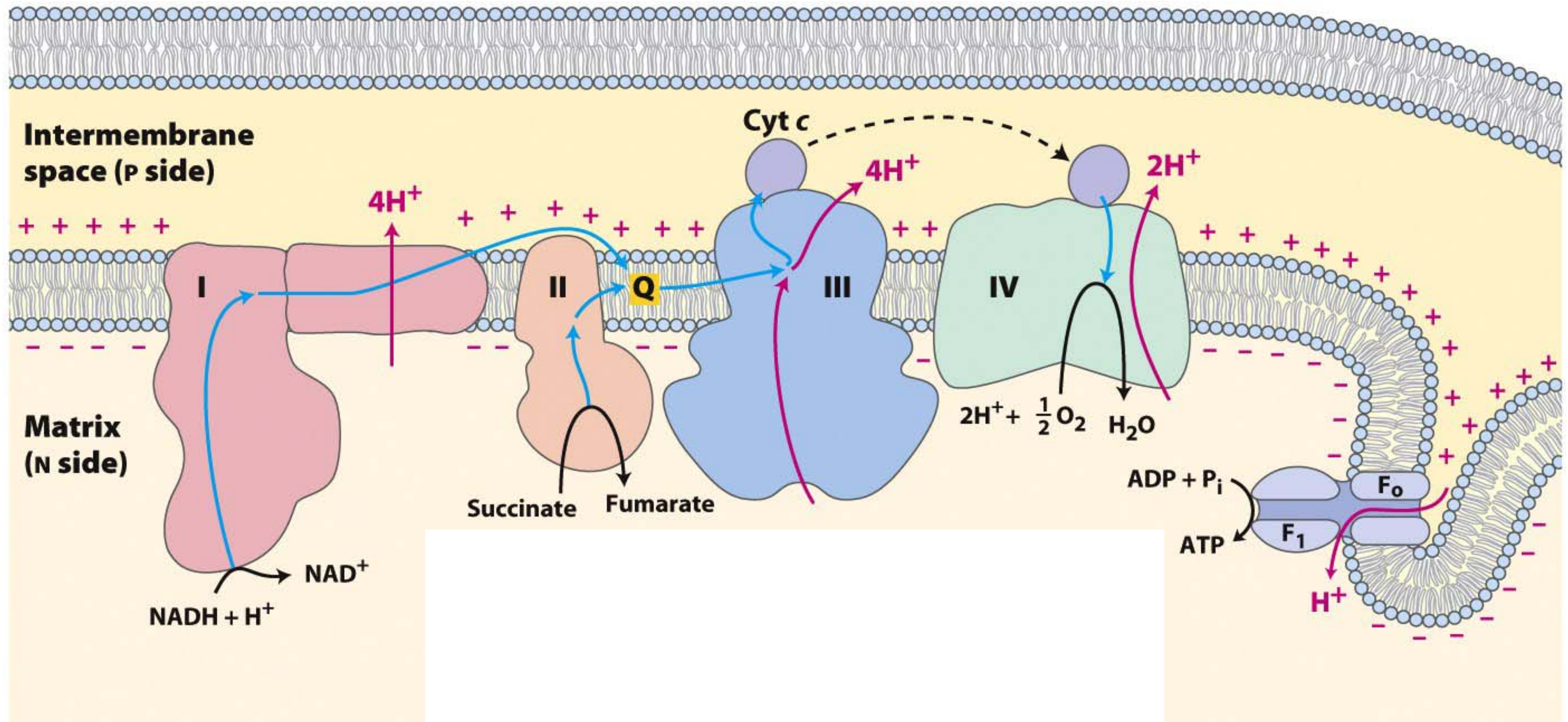


2Fe-2S senter



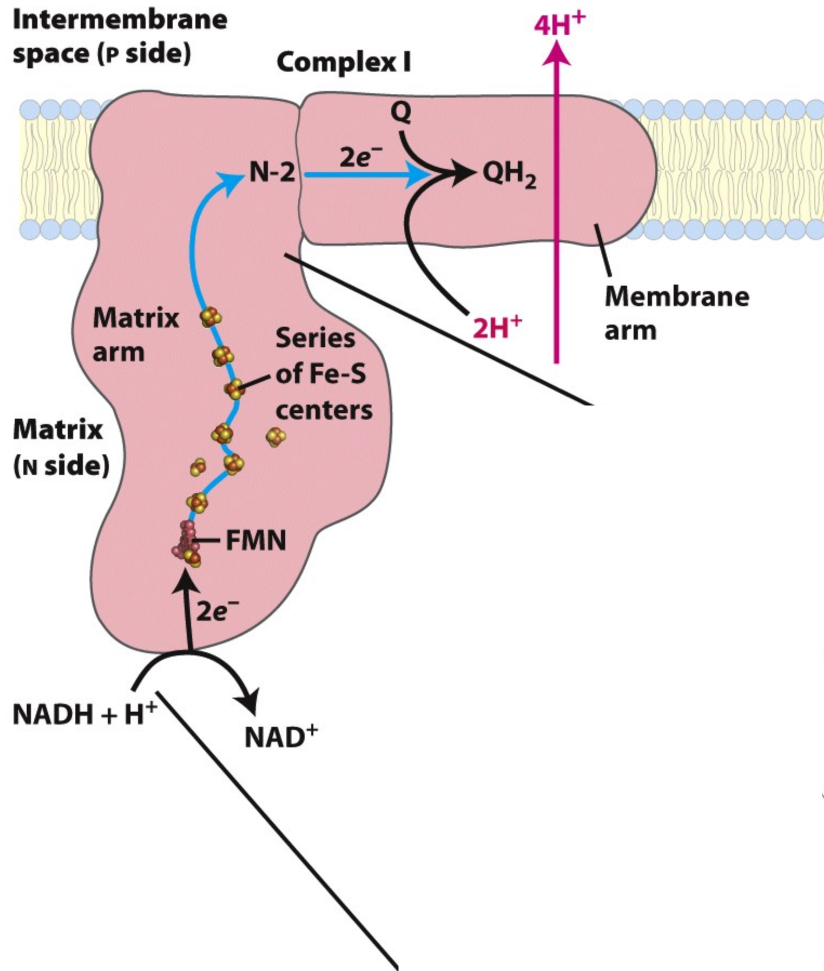
4Fe-4S senter

Elektrontransportkjeden



Elektrontransportkjedens proteiner pumper protoner ut av den mitokondrielle matrix mens elektroner strømmer fra $FADH_2$ og NADH til O_2

Kompleks I (NADH dehydrogenase)



Katalyserer 2 koblede prosesser:

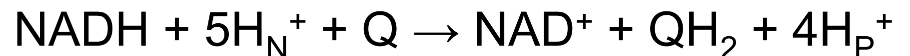
1) Overføring av hydrid ion ($1H^+ + 2e^-$) fra NADH og $1H^+$ fra matrix til Q

2) Overføring av $4H^+$ fra matrix til intermembran rommet

⟶ Protonpumpen drives av elektronoverføring

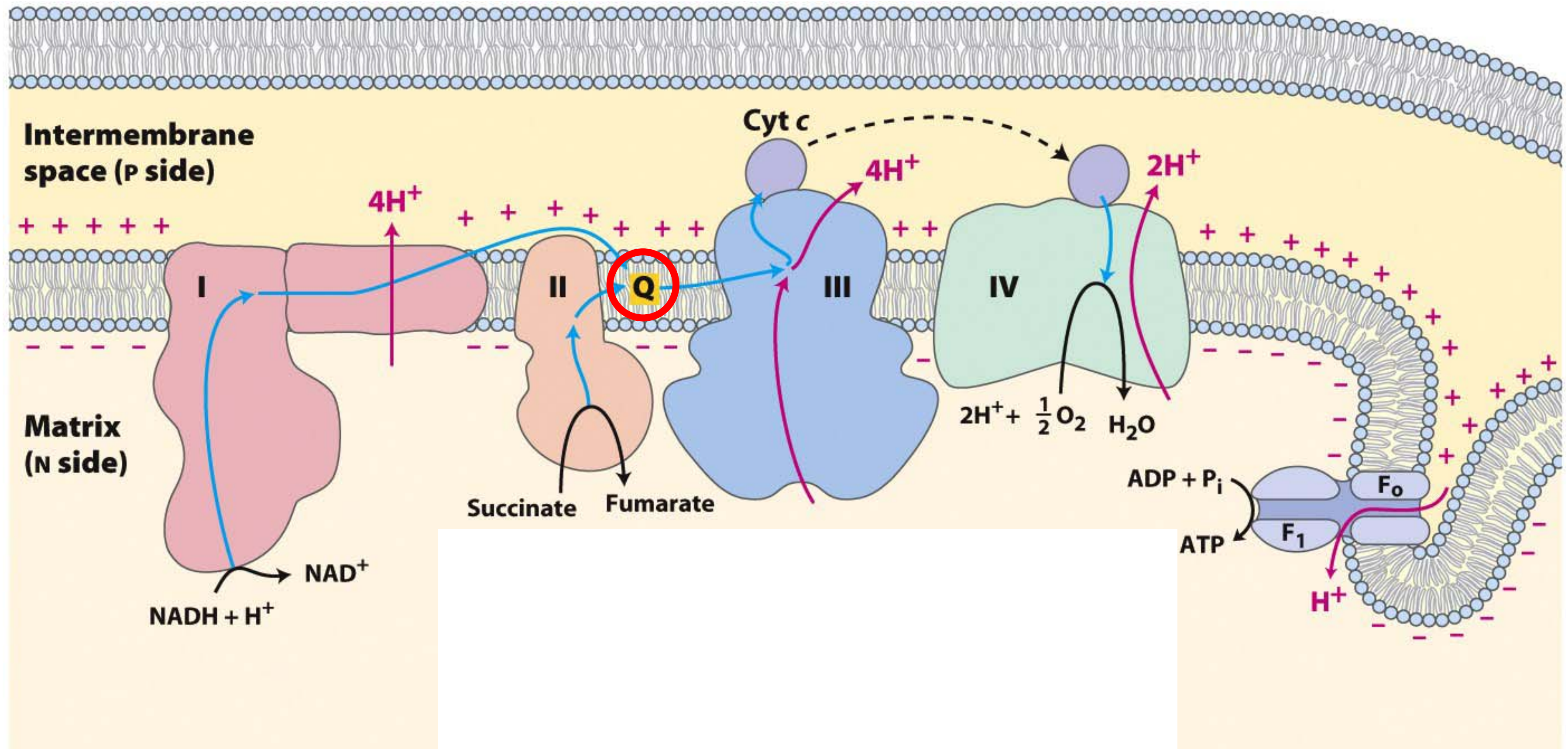
Reaksjonen er vektoriell: flytter protoner i en spesifikk retning

Netto likning:

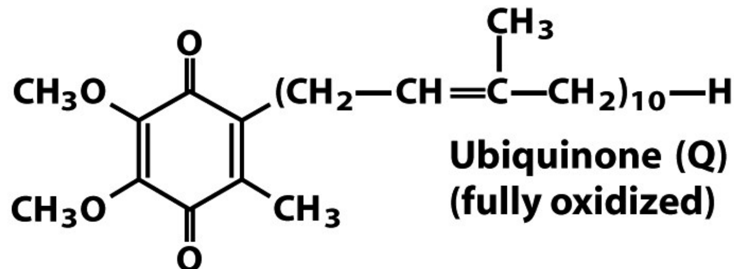


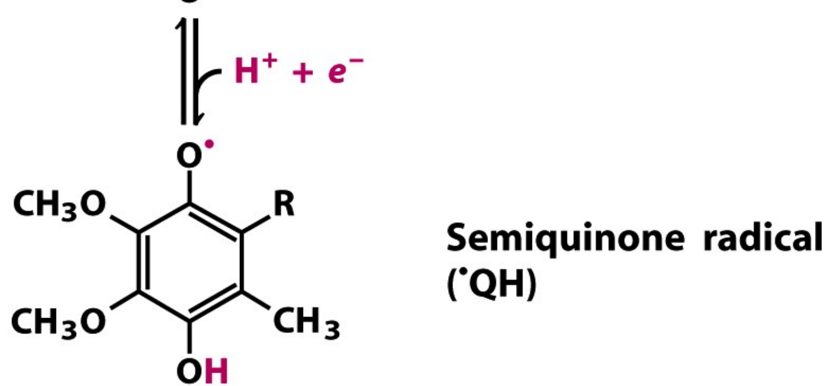
$$NADH + 5H_N^+ + Q \rightarrow NAD^+ + QH_2 + 4H_P^+$$

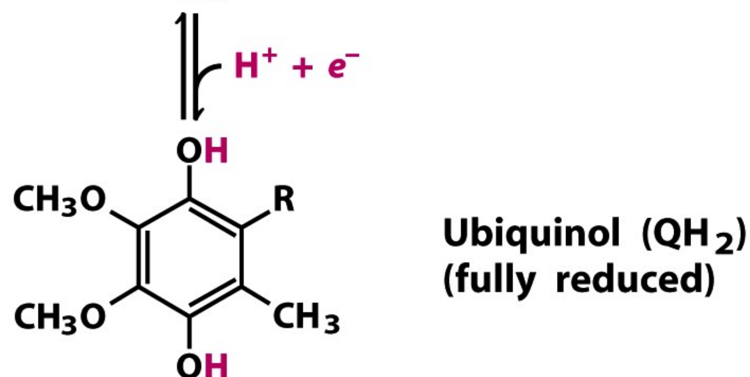
Kompleks I overfører e^- til Q



Q (ubiquinone)

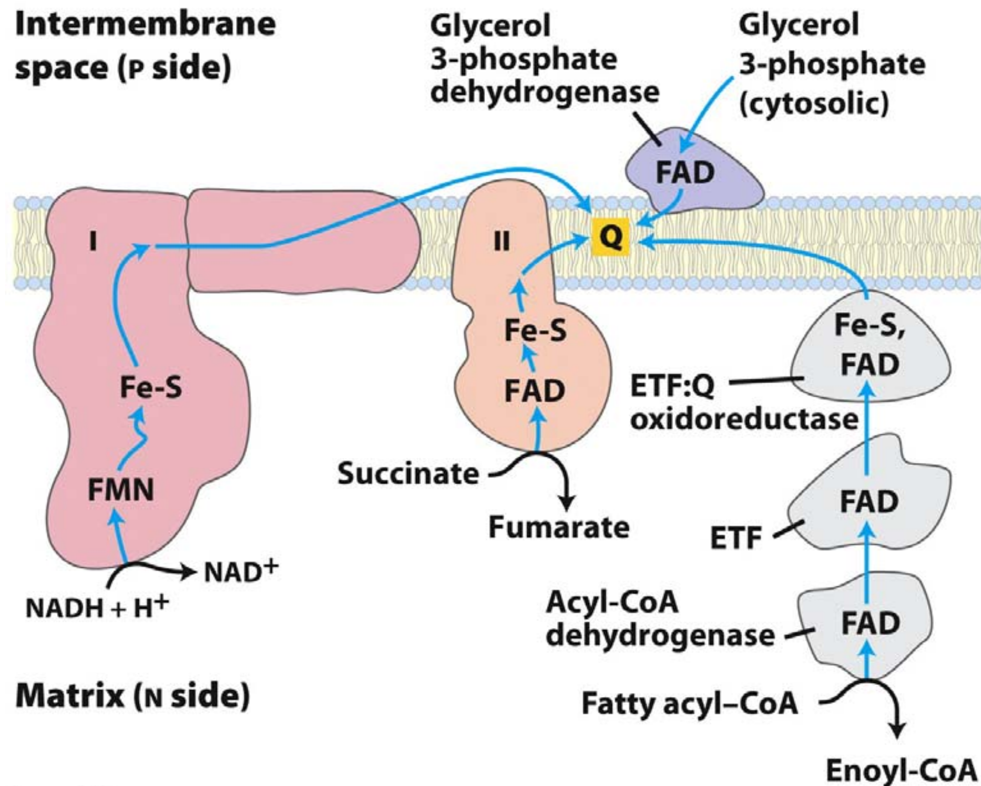






- Også kalt coenzym Q
- Benzoquinone med isoprenoid sidekjede
- Kan akseptere e^- for å danne semiquinone radikal eller $2e^-$ for å danne ubiquinol

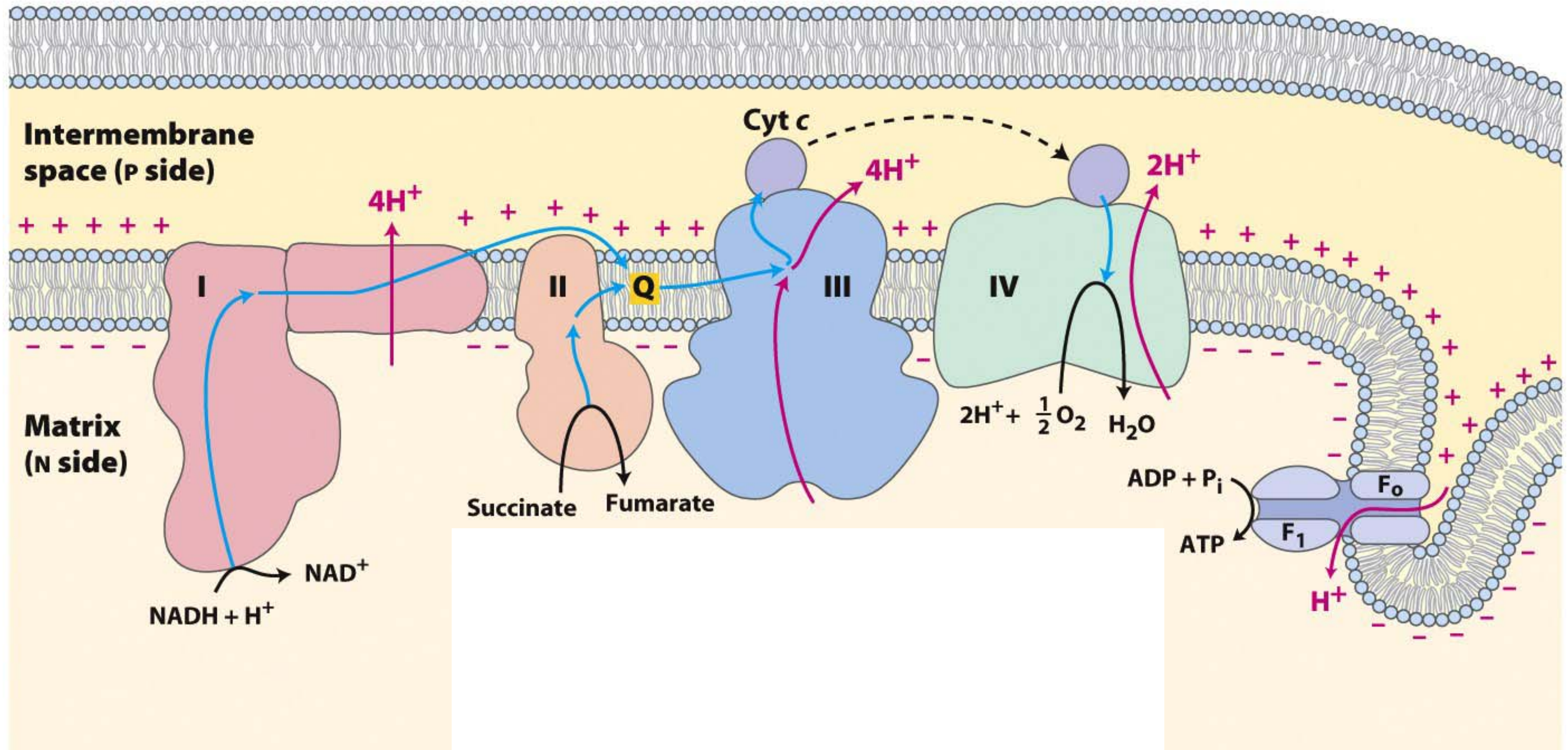
Overføring av elektroner til ubiquinone (Q)



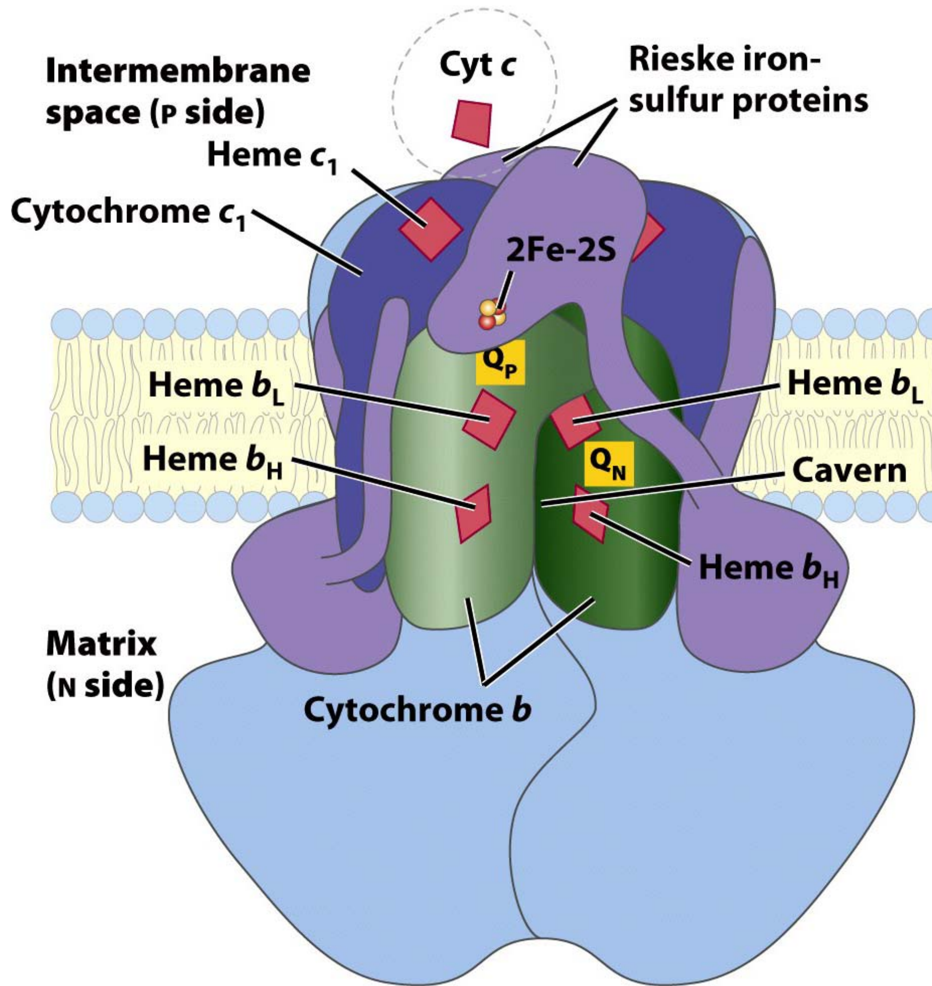
Q kan motta *e*⁻ fra:

1) NADH (Kompleks I)
2) Succinat (Kompleks II, CAC)
3) Fatty acyl-CoA (Acyl-CoA dehydrogenase (β-oksidasjon) overfører *e*⁻ via ETF og ETF:Q oksidoreduktase)
4) Glycerol 3-fosfat (direkte fra glycerol 3-fosfat dehydrogenase)

Q overfører e^- til Kompleks III



Cytochrome bc_1 kompleks (Kompleks III)



Katalyserer koblede prosesser:

1) Overføring av e^- fra QH_2 til Cyt *c*

2) Overføring av H^+ fra matrix til intermembran rommet

Dimer: 2 monomerer

Q syklusen

Intermembrane space (P side)

Cyt c

Cyt c

e^-

e^-

$2H^+$

$2H^+$

Heme c_1

Cyt c_1

e^-

e^-

2Fe-2S

e^-

e^-

QH_2 | QH_2 | Q | Q | QH_2 | QH_2 | Q | Q

Heme b_L

Heme b_H

e^- | e^- | e^- | e^- | e^- | e^-

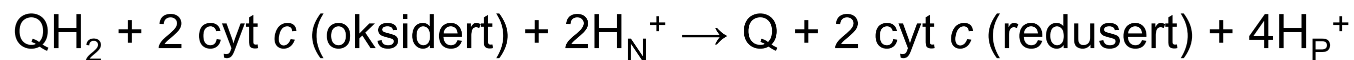
Q | Q | $\cdot Q^-$ | $\cdot Q^-$ | QH_2 | QH_2

Matrix (N side)

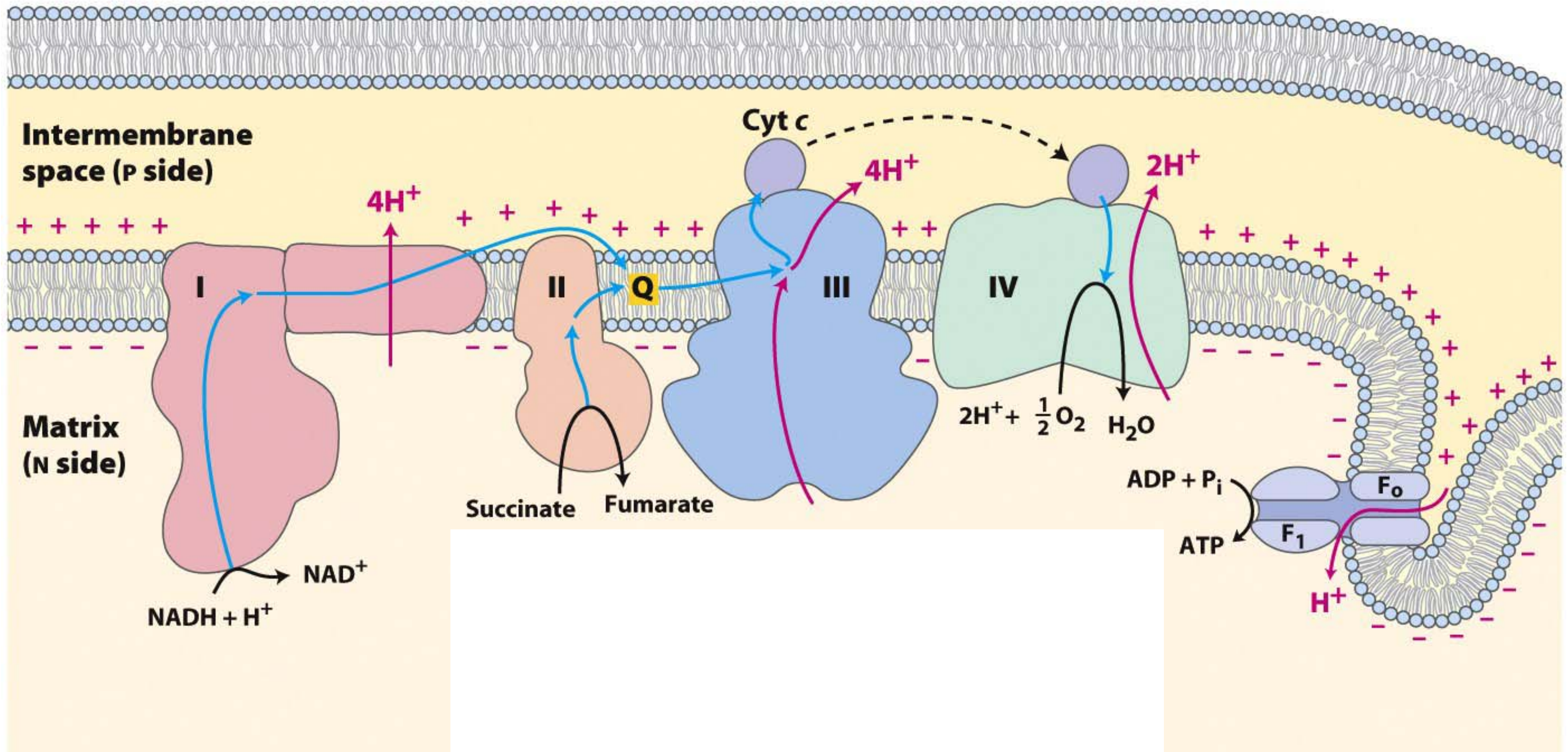
Cytochrome b

$2H^+$

Netto likning:


$$QH_2 + 2\text{ cyt } c \text{ (oksidert)} + 2H_N^+ \rightarrow Q + 2\text{ cyt } c \text{ (redusert)} + 4H_P^+$$

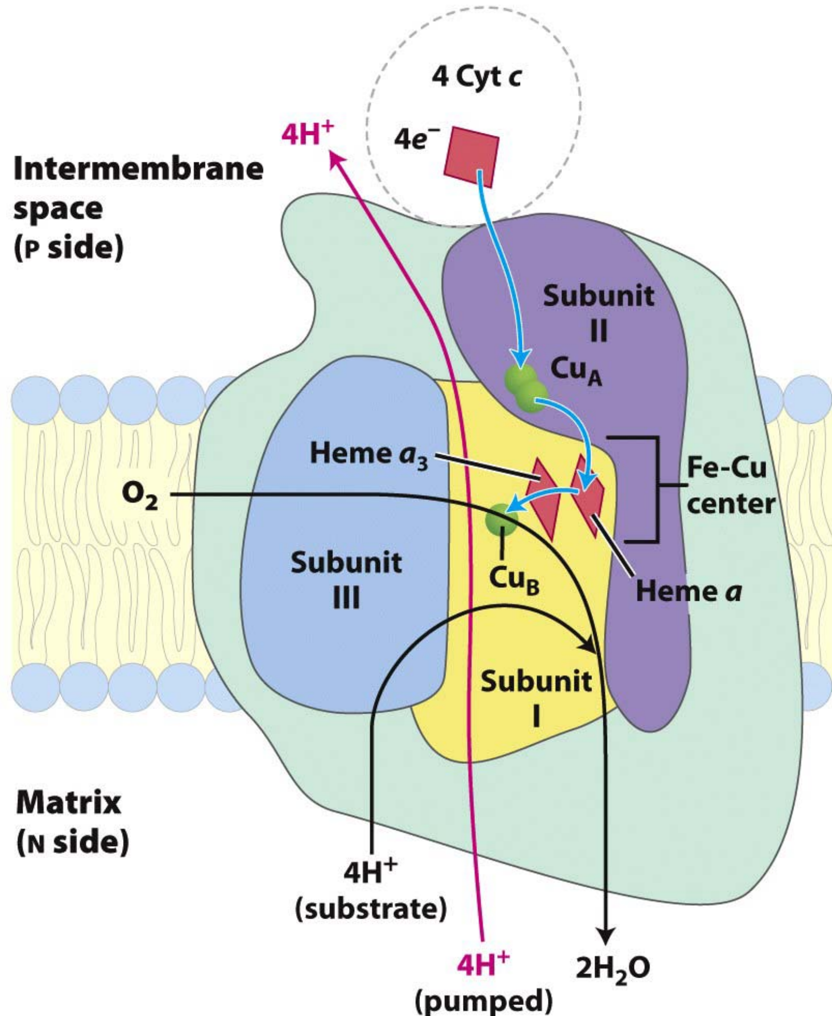
Cyt C overfører e^- til Kompleks IV



Cytochrome *c* (Cyt *c*)

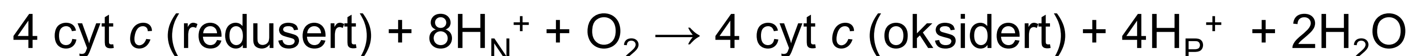
- Løselig protein i intermembran rommet
- En prostetisk gruppe: heme
- Aksepterer et e^- av gangen fra Kompleks III
- Overfører e^- til Kompleks IV
- Beveger seg mellom Kompleks III og Kompleks IV for å akseptere og avlevere elektroner

Cytochrome oksidase (Kompleks IV)



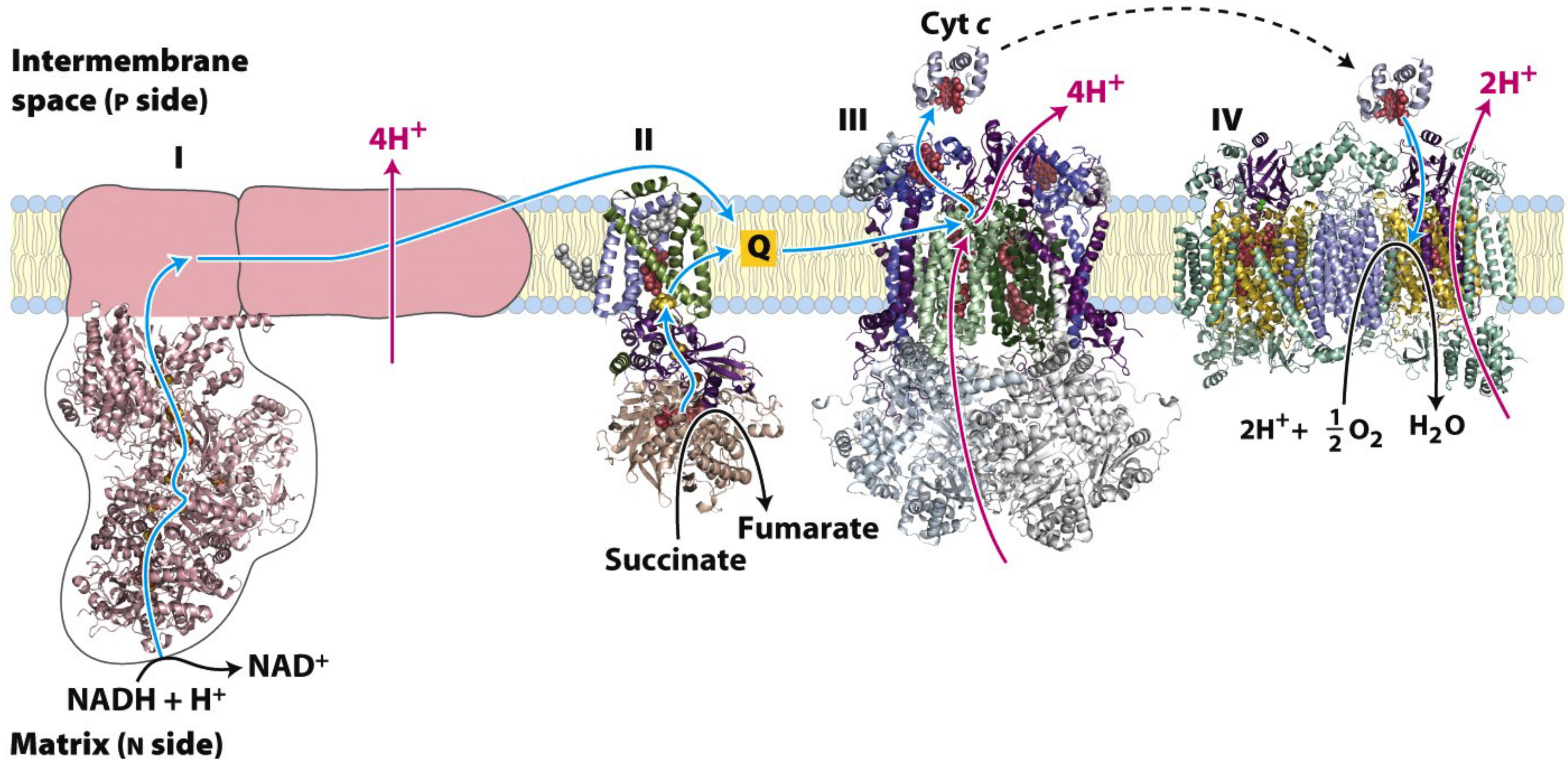
- Aksepterer e^- fra Cyt *c*
- Katalyserer reduksjon av O_2:
  - $4e^-$ overført fra Cyt *c*
  - $4H^+$ fra matrix
  - → danner $2H_2O$
- Reduksjonen av O_2 er koblet med overføring av $4H^+$ fra matrix til intermembran rommet

Netto likning:



4 cyt *c* (redusert) + $8H_N^+$ + O_2 → 4 cyt *c* (oksidert) + $4H_P^+$ + $2H_2O$

Strøm av elektroner og protoner



Netto vektoriell likning: NADH + $11H_N^+$ + ½ O_2 → NAD^+ + $10H_P^+$ + H_20

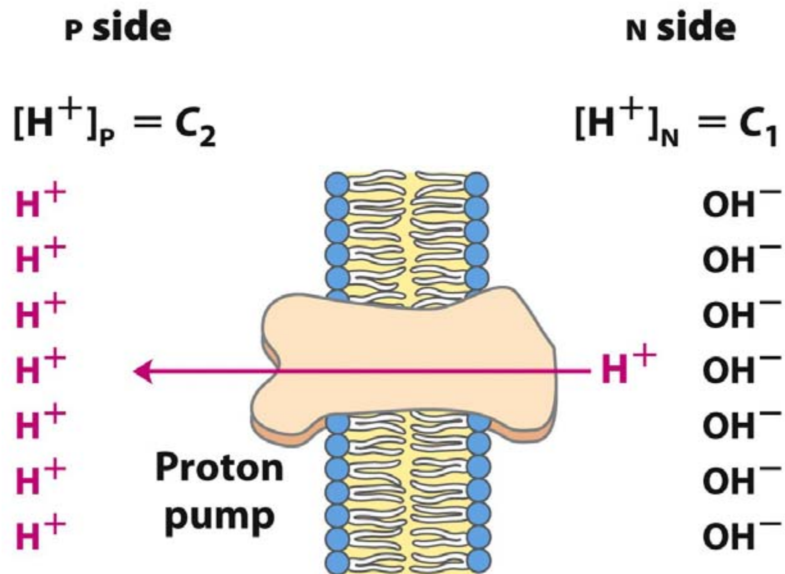
Netto reaksjon: ½ O_2 + $2H^+$ + $2e^-$ → H_2O

Elektrontransportkjeden: oppsummering

- ETC består av 4 komplekser (I-IV) og to mobile elementer (Q og cyt *c*) som befinner seg i den indre mitokondrielle membranen/intermembran rommet.
- Elektroner og protoner overføres fra Kompleks I og II til Q. Kompleks I pumper 4 H^+ over membranen for hver 2e^- overført til Q.
- 2e^- overføres fra QH_2 til Kompleks III gjennom Q syklusen.
- Kompleks III overfører sekvensielt 4e^- til Cyt *c* og pumper 2H^+ over membranen for hvert e^- overført til cyt *c*.
- Cyt *c* forflytter seg til Kompleks IV og overfører et elektron til Kompleks IV (x4)
- Kompleks IV katalyserer en 4e^- reduksjon av O_2, konsumerer 4H^+ og danner dermed 2H_2O, mens 4H^+ simultant pumpes over membranen.

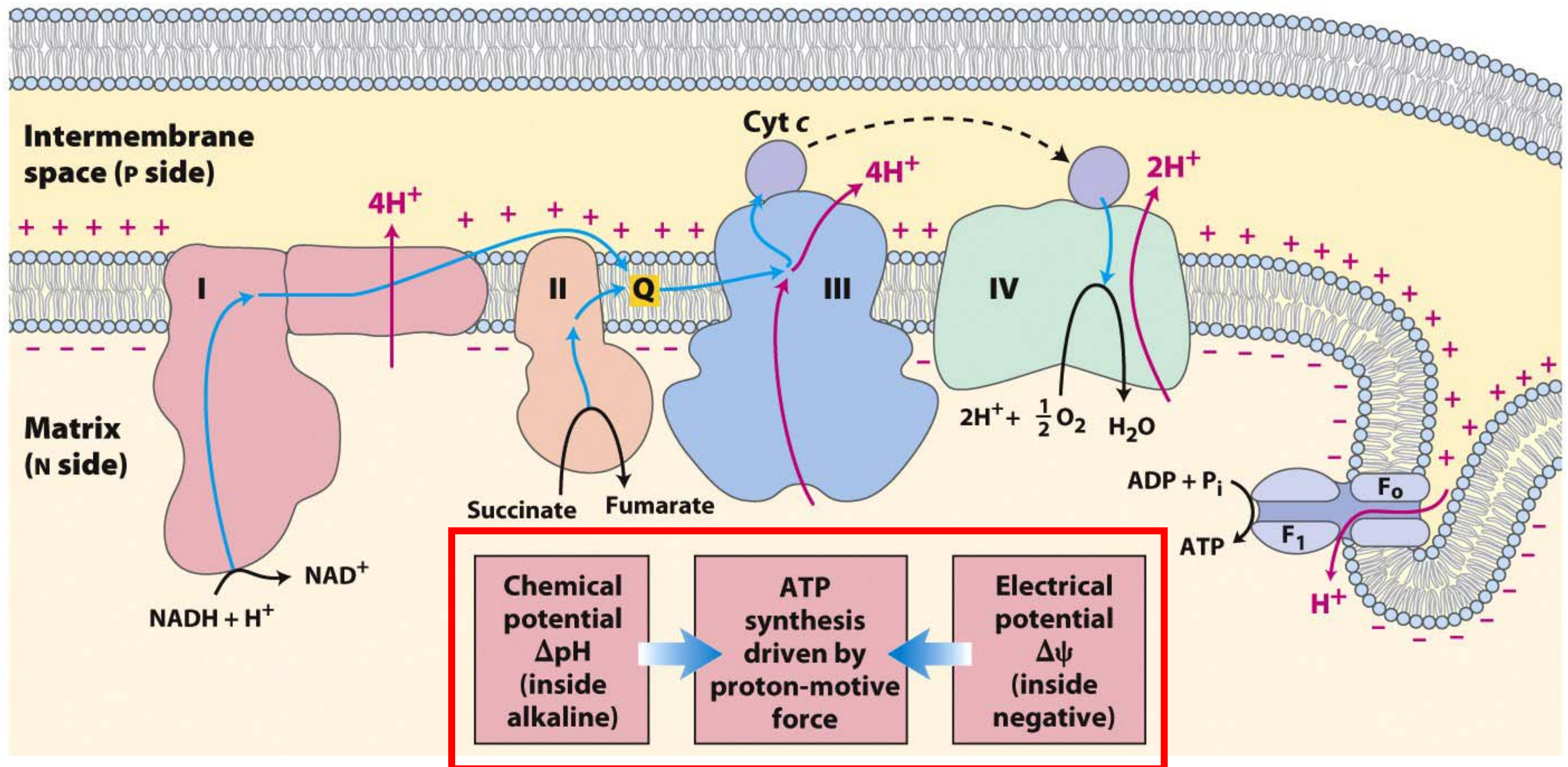
- **Netto reaksjon:** $\frac{1}{2} O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2O$

The proton-motive force



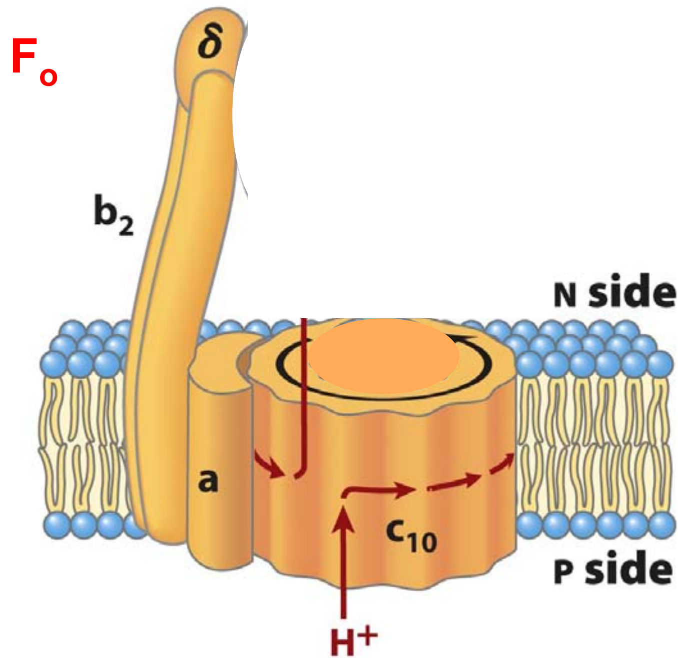
- Den indre membranen separerer matrix (N side) fra intermembran rommet (P side)
- Pumping av H^+ av ETC kompleksene skaper en forskjell i $[H^+]$ på N og P side
- Forskjellen i kjemisk konsentrasjon (ΔpH) og fordelingen av ladninger ($\Delta\psi$) skaper en proton-drivkraft (proton-motive force) (ΔG)

Den kjemiosmotiske modellen



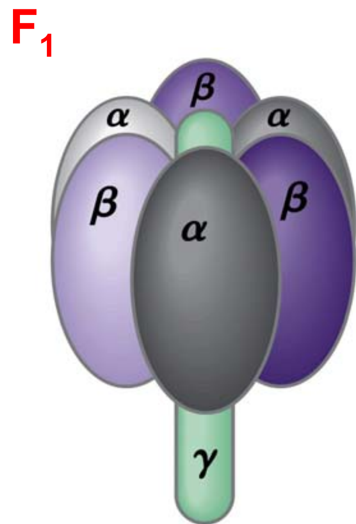
ATP synthase

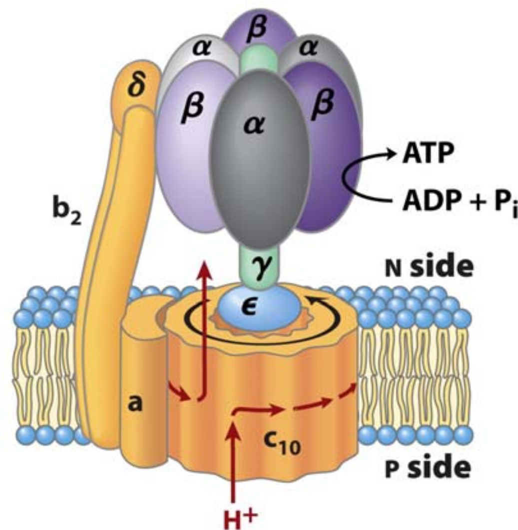
F$_o$



- 2 funksjonelle domener: F_o og F_1
- F_o: integrert i membranen
- F_1: festet til F_o
- Syntetiserer ATP fra ADP og P_i

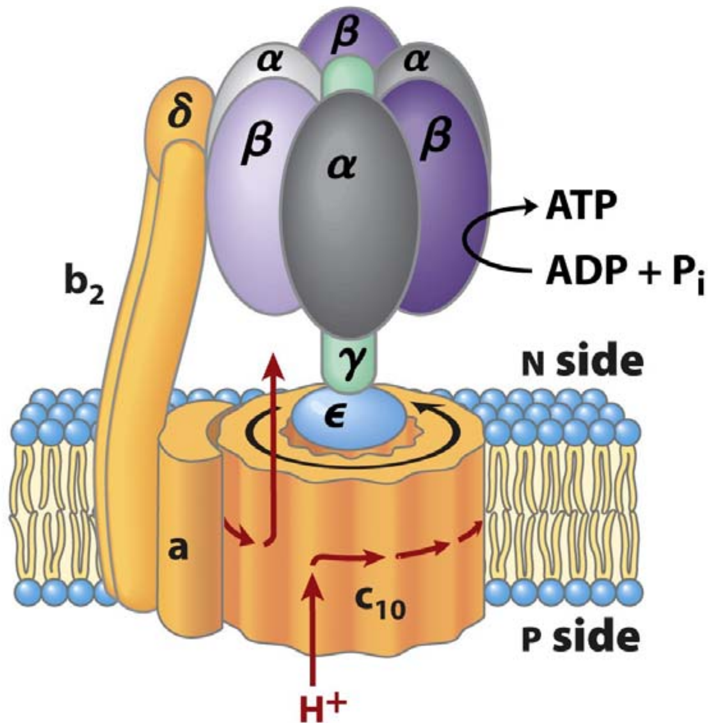
F$_1$





ATP synthase

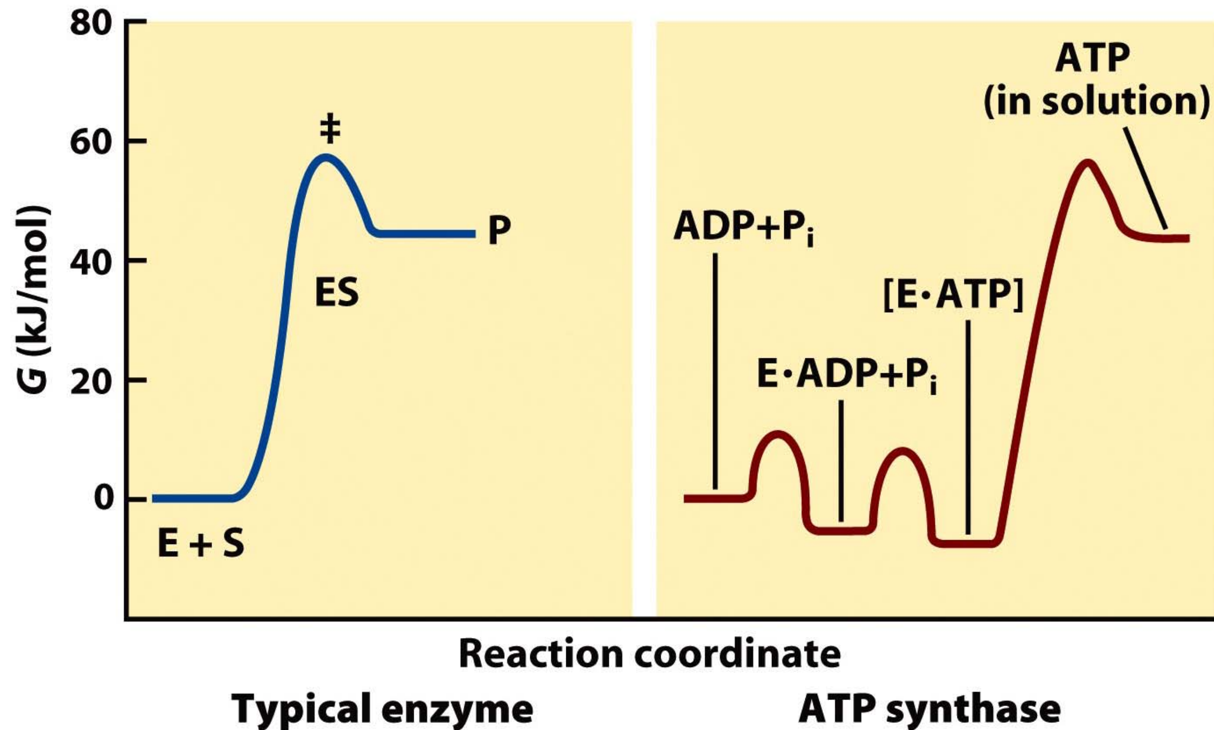
ATP synthase



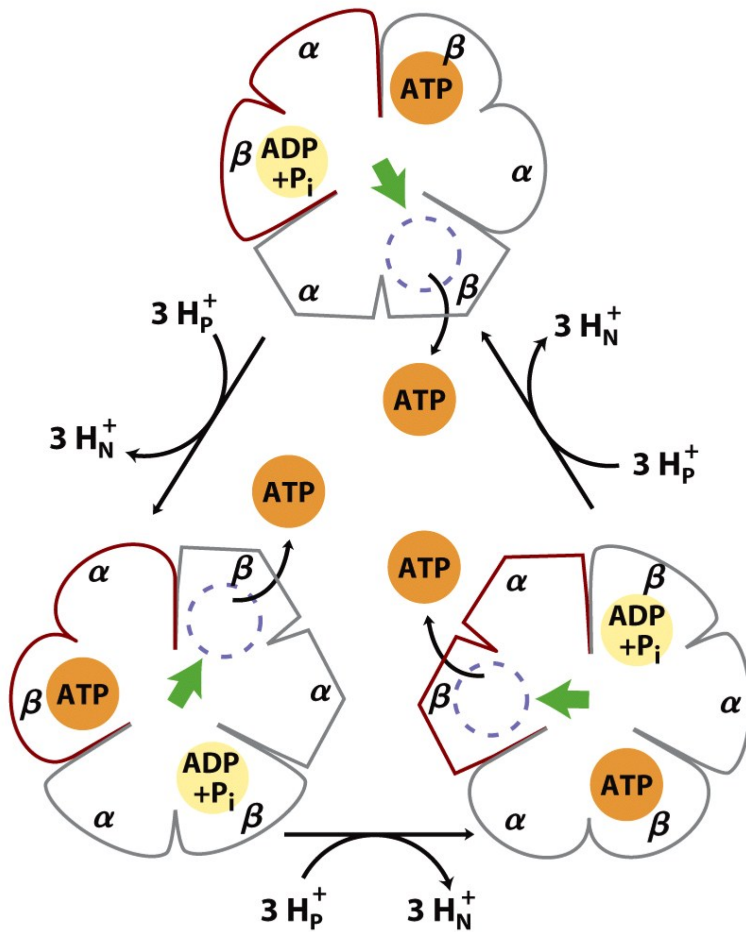
- F_o har en proton pore
- Strøm av protoner gjennom poren får F_1 til å rotere
- F_1 har 3 *α* subenheter og 3 *β* subenheter som er organisert rundt "skaftet" *γ*
- *β* subenhetene har bindingsseter for ATP/ADP
- ATP/ADP-binding og ATP syntese er kontrollert av konformasjonsendringer indusert av rotasjonen om *γ*

Proton-drivkraften driver frigjøringen av ATP fra enzymet

Frigjøringen av ATP fra enzymet er energibarrieren, ikke ATP syntesen



Rotasjonskatalyse



- 3 forskjellige konformasjoner for β subenhetene:

- β-ATP (tett binding)

- β-ADP (løs binding)

- β-empty (svært løs binding)

- Hver β subenhet endres mellom alle 3 konformasjoner i løpet av hver rotasjon

- En komplett rotasjon:

- 9 H^+ overført fra intermembran rommet til matrix

- 3 ATP produsert

ATP synthase: oppsummering

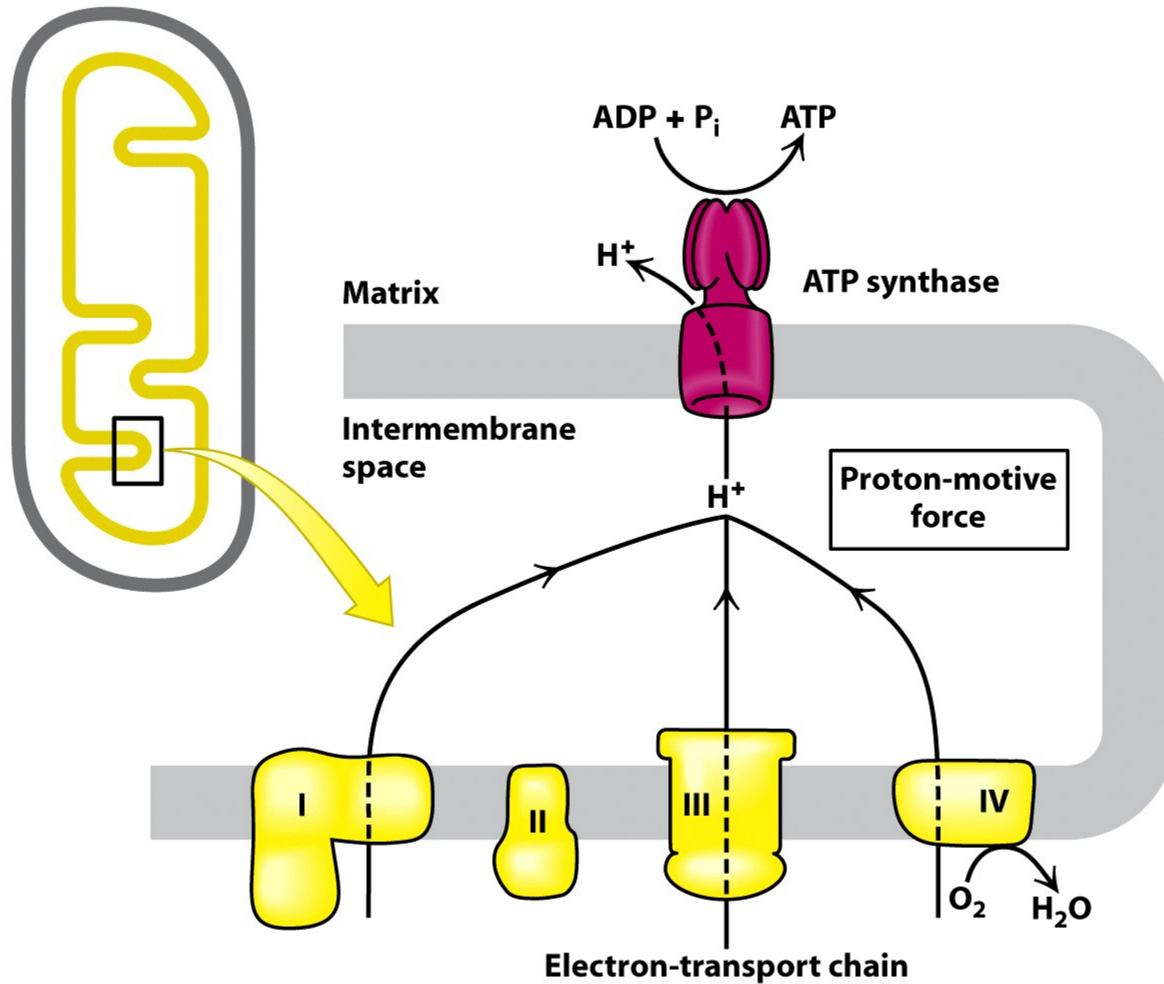
- Proton-motive force driver ATP syntesen gjennom ATP synthase

- ATP synthase utfører ”rotasjonssyntese”: protoner strømmer gjennom F_o og får dermed F_1 til å rotere. Dette gir konformasjonsendringer i ATP/ADP-bindingssetene

- Dannelse av ATP på enzymet krever lite energi, proton-drivkraften frigjør ATP fra bindingssetene

- For hver ATP produsert, strømmer $3H^+$ fra intermembran rommet til matrix

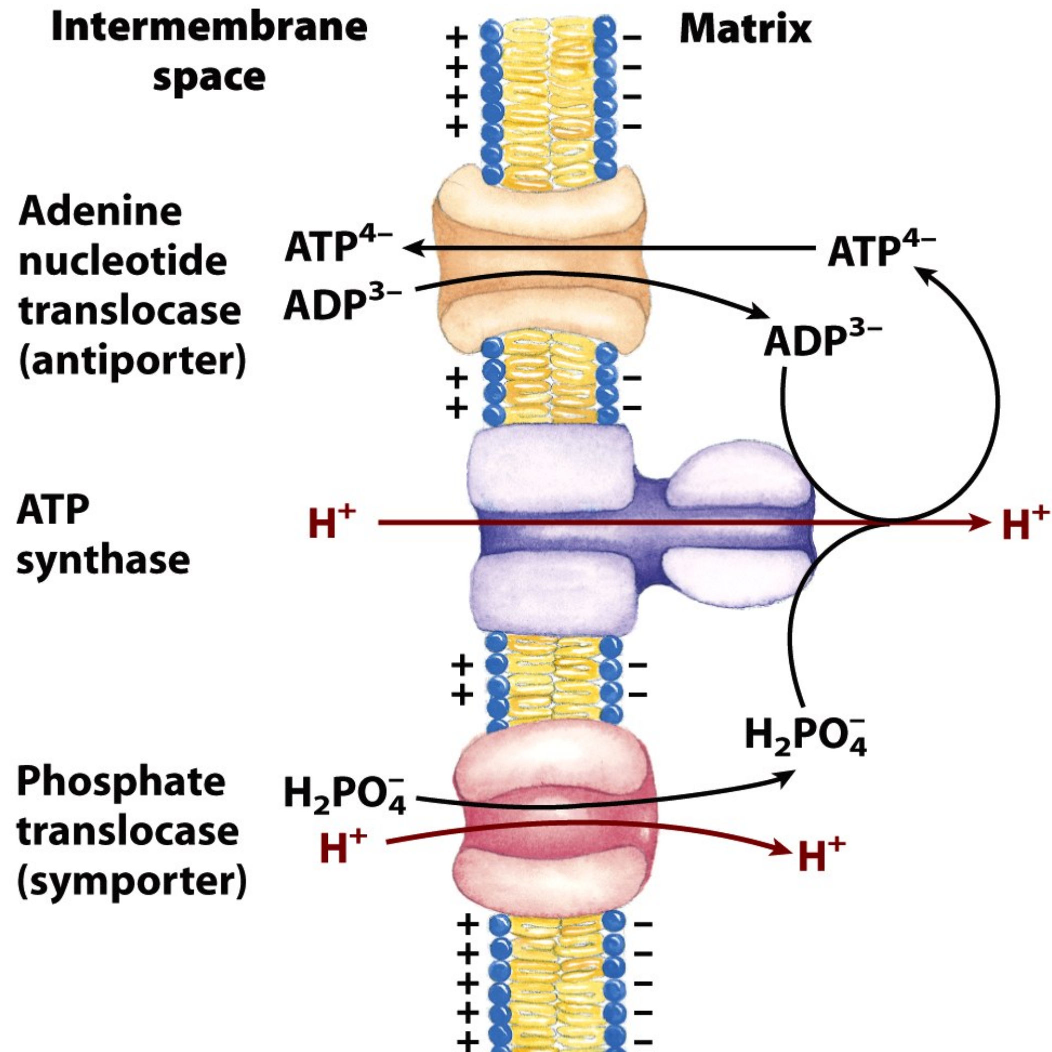
Oversikt over oksidativ fosforylering



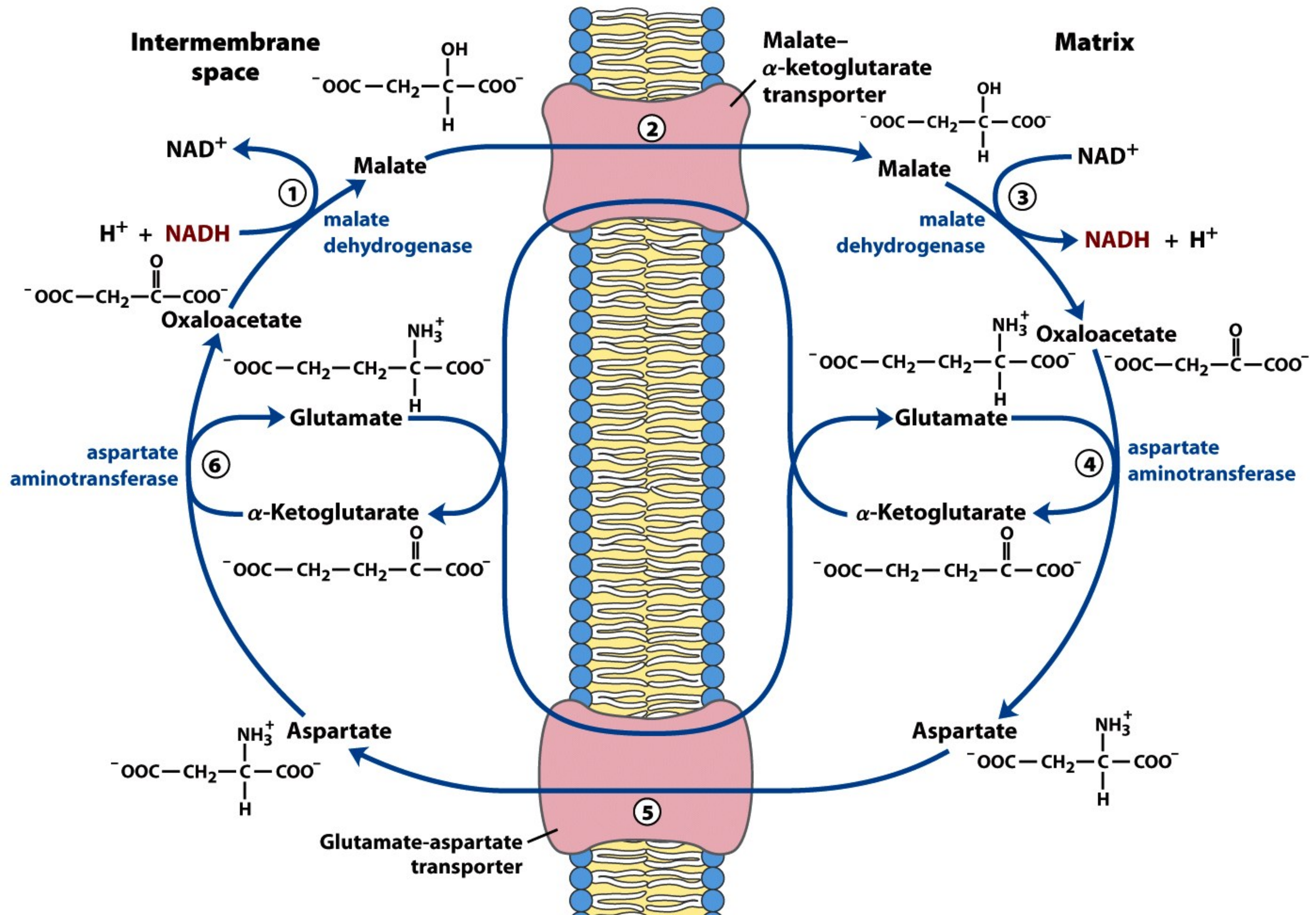
Transportprosesser over den mitokondrielle indre membranen

1) ATP/ADP transport
2) Transport av NADH
    2a) Malat-aspartat skyttel (lever, nyrer, hjerte)
    2b) Glycerol 3-fosfat skyttel (skjelettmuskler, hjerne)

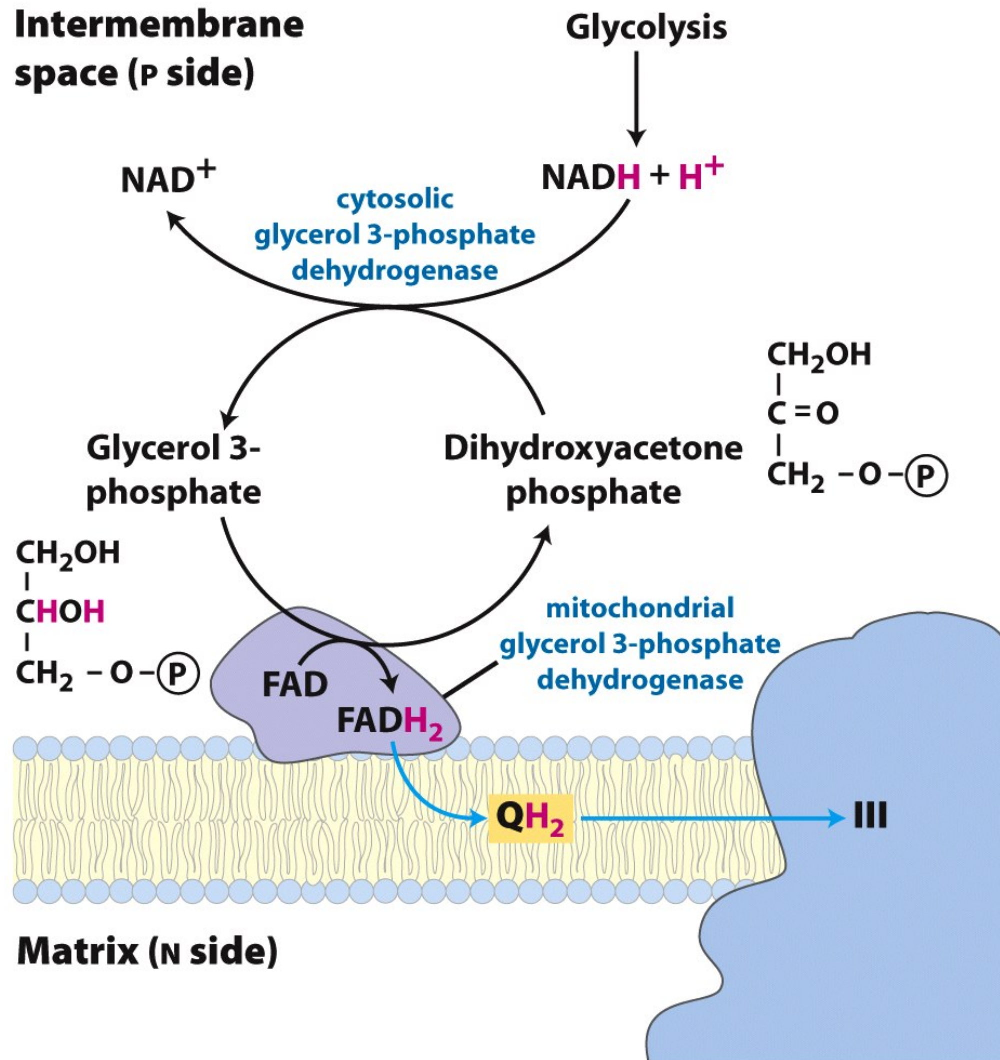
ATP/ADP transport



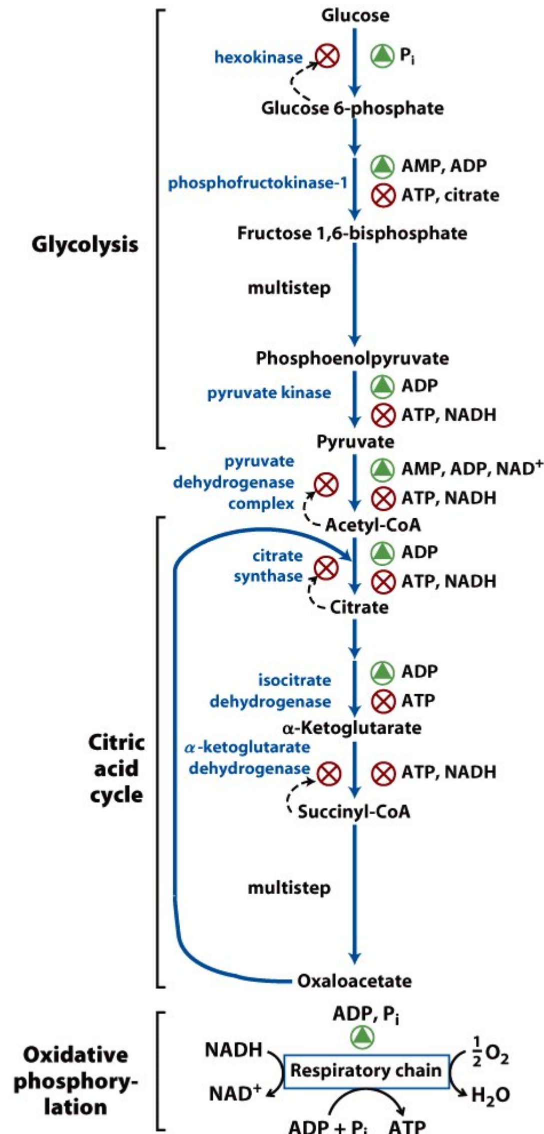
Malat-aspartat skyttel



Glycerol 3-fosfat skyttel



Regulering av de ATP-produserende pathways



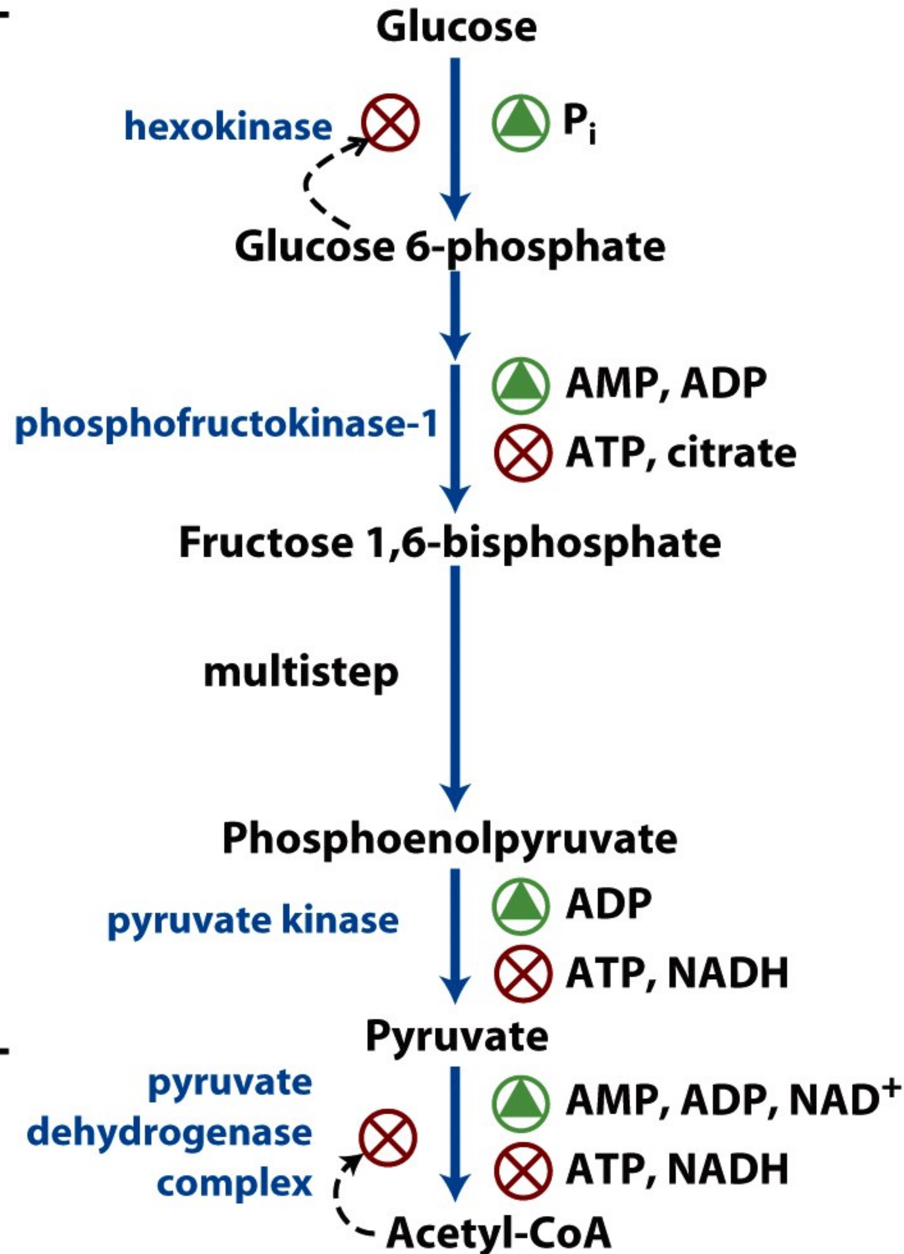
Sammenkoblet regulering av:

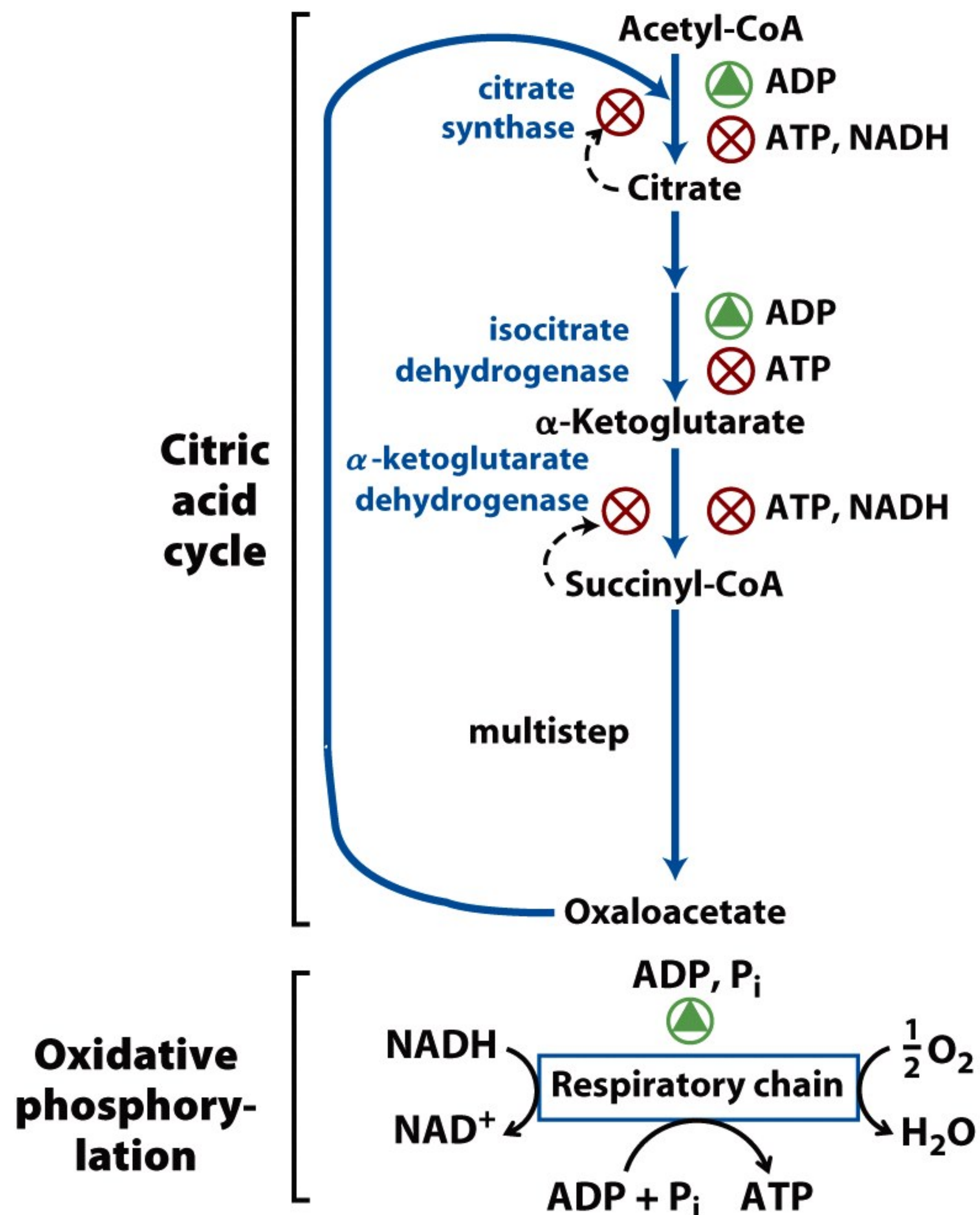
- Glykolysen
- Sitronsyresyklusen
- Oksidativ fosforylering

Kontroll ved:

- [ATP]
- [ADP]
- [AMP]
- [NADH]

Glycolysis


Glucose
hexokinase
P_i
Glucose 6-phosphate
phosphofructokinase-1
AMP, ADP
ATP, citrate
Fructose 1,6-bisphosphate
multistep
Phosphoenolpyruvate
pyruvate kinase
ADP
ATP, NADH
Pyruvate
pyruvate dehydrogenase complex
AMP, ADP, NAD^+
ATP, NADH
Acetyl-CoA



Citric acid cycle
Acetyl-CoA
citrate synthase
ADP
ATP, NADH
Citrate
isocitrate dehydrogenase
ADP
ATP
α-Ketoglutarate
α-ketoglutarate dehydrogenase
ATP, NADH
Succinyl-CoA
multistep
Oxaloacetate
Oxidative phosphorylation
ADP, P_i
NADH
NAD^+
Respiratory chain
$\frac{1}{2}O_2$
H_2O
ADP + P_i
ATP

Kap 19: Oksidativ fosforylering- hva er viktig?

- Elektrontransportkjeden: de forskjellige komponentene og deres rolle, strømmen av elektroner og protoner, netto reaksjon

- Proton-drivkraften (proton-motive force)

- Den kjemiosmotiske modellen

- Syntese av ATP ved ATP synthase: struktur og hvordan enzymet opererer

- Transportprosesser over den mitokondrielle indre membranen: ATP/ADP transport, malat-aspartat skyttel og glycerol 3-fosfat skyttel